

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-505793

(P2000-505793A)

(43) 公表日 平成12年5月16日 (2000.5.16)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 243/02		C 0 7 D 243/02	
A 6 1 P 9/10		A 6 1 K 31/00	6 0 9 F
25/00			6 2 5
25/16			6 2 6 F
25/28			6 2 6 N

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 30 頁) 最終頁に続く

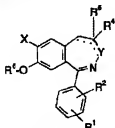
(21) 出願番号	特願平9-527247	(71) 出願人	シエーリング アクチエンゲゼルシャフト
(86) (22) 出願日	平成9年1月29日 (1997.1.29)		ドイツ連邦共和国 ベルリン (番地なし)
(85) 翻訳文提出日	平成10年7月31日 (1998.7.31)	(72) 発明者	イストヴァン リング
(86) 国際出願番号	PCT/DE97/00225		ハンガリー国 ブダペスト アルモシイ
(87) 国際公開番号	WO97/28135		ヴェツェアー オーティヤ 44
(87) 国際公開日	平成9年8月7日 (1997.8.7)	(72) 発明者	ギゼラ アーブラハム
(31) 優先権主張番号	19604920.2		ハンガリー国 ブダペスト ハラサト オ
(32) 優先日	平成8年2月1日 (1996.2.1)		ート 5
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(72) 発明者	サンドル ソリヨム
			ハンガリー国 ブダペスト フェレディ
			バルク 7
		(74) 代理人	井理士 矢野 敏雄 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2, 3-ベンゾジアゼピン誘導体及びそのAMPA-レセプター抑制剤としての使用

(57) 【要約】

本発明は式 I

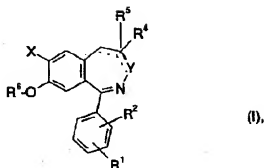


(I)

〔式中、Xは水素又はハロゲンを表わし；Yは-NR^a又は-N=を表わし；R¹、R²及びR³は水素又は異なる置換基を表わし；R⁴は置換又は非置換C₁₋₆-アルキルを表わし；R⁵は水素を表わし；又はR⁴及びR⁵は一緒になって酸素を表わし；R⁶はC₁₋₆-アルキルを表わし；かつ (a) は二重結合又は単結合を表わす〕の化合物に関する。該化合物のAMPAレセプターの非拮抗的抑制により、これらの化合物は中枢神経系の疾患の治療のための薬剤として使用可能である。

【特許請求の範囲】

1. 式 I



〔式中、

Xは水素又はハロゲンを表わし、

Yは $-NR^3-$ 又は $-N=$ を表わし、

R^1 及び R^2 は同一又は異なるものを表わし、水素、 C_{1-6} -アルキル、ニトロ、ハロゲン、基 $-NR^8R^9$ 、 $-O-C_{1-4}$ -アルキル、 $-CF_3$ 、OH又は C_{1-6} -アルカノイルオキシを表わし、

R^3 は水素、基 $-CO-R^{10}$ 、及び C_{1-6} -アルキル又は C_{3-7} -シクロアルキルを表わし、

R^4 は置換又は非置換 C_{1-6} -アルキルを表わし、

R^5 は水素を表わし、又は

R^4 及び R^5 は一緒になって酸素を表わし、

R^6 は C_{1-4} -アルキルを表わし、

R^8 及び R^9 は同一又は異なるものを表わし、水素、 C_{1-6} -アルキル又は基 $-CO-C_{1-6}$ -アルキルを

表わし、

R^{10} は水素、非置換又は置換 C_{1-6} -アルキル、非置換又は置換 C_{6-10} -アリール、基 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-C_{1-6}$ -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{2-6} -アルケニル又は $-O-C_{3-7}$ -シクロアルキルを表わし、かつ

R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なっており、水素、非置換又は置換 C_{1-6} -アルキル

又は置換又は非置換C₆₋₁₀-アリアルを表わし、かつ



$-C_{\text{ar}}-C_{\text{ar}}$ は二重結合又は単結合を表わす] の化合物

及びその異性体及び生理学的に認容性の塩。

2. 請求項1記載の、

1-(4-アミノフェニル)-8-メトキシ-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-4-オン

1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-5H-2,3-ベンゾジアゼピン

3-アセチル-1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

3-n-プロピオニル-1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

3-シクロプロピルカルボニル-1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-4,5-

ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

3-メトキシカルボニル-1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

3-メチルカルバモイル-1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

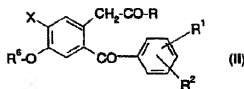
3-アセチル-1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

3-n-プロピオニル-1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

3-シクロプロピルカルボニル-1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン。

3. 請求項1記載の式Iの化合物を含有する薬剤。

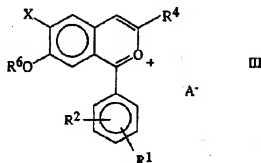
4. a) 一般式 I I



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 及び X は前記のものを表わし、 R はヒドロキシ又は C_{1-6} -アルキルである]

の化合物を $H_2N-NH-R^3$ で環化するか、又は

b) 一般式 I I I



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 及び X は前記のものを表わし、 A^- は有機塩基のアニオンを表わす]の化合物を H_2N-NHR^3 と反応させ、かつ所望の場合は引き続きニトロ基及び／又は3,4-二重結合を還元しかつ／又は一般式 I の化合物を還元、脱ハロゲン化、アシル化、アルキル化、ヒドロキシル化、ハロゲン化、カルバモイル基又はエステル基の導入により、他の一般式 I の化合物に変換し、異性体を分離し、又は塩を形成する、
ことにより請求項 1 記載の式 I の化合物を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

2,3-ベンゾジアゼピン誘導体及びその

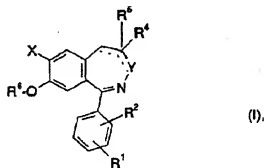
AMPA-レセプター抑制剤としての使用

本発明は新規8-アルコキシ置換 2,3-ベンゾジアゼピン誘導体、その製法及び医薬品としてのその使用に関する。

選択された2,3-ベンゾジアゼピン誘導体はオスカル酸レセプター (Quisqualat-Rezeptor) に対する調節活性を有し、かつこの特性により中枢神経系の疾患の治療のための医薬品として好適であるということは公知である。

8-アルコキシ置換 2,3-ベンゾジアゼピン誘導体は公知化合物に対しより良好な特性において優れている、ということが見いだされた。

本発明は式 I



[式中、

Xは水素又はハロゲンを表わし、

Yは $-NR^3-$ 又は $-N=$ を表わし、

R^2 及び R^2 は同一又は異なるものを表わし、水素、 C_{1-6} -アルキル、ニトロ、ハロゲン、基 $-NR^6R^7$ 、 $-O-C_{1-4}$ -アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 又は C_{1-6} -アルカノイルオキシを表わし、

R^3 は水素、基 $-CO-R^{10}$ 、及び C_{1-6} -アルキル又は C_{3-7} -シクロアルキルを表わし、

R^4 は置換又は非置換 C_{1-6} -アルキルを表わし、

R^5 は水素を表わし、又は

R^6 及び R^7 は一緒になって酸素を表わし、

R^6 は C_{1-6} -アルキルを表わし、

R^8 及び R^9 は同一又は異なるものを表わし、水素、 C_{1-6} -アルキル又は基- C
 $O-C_{1-6}$ -アルキルを表わし、

R^{10} は水素、非置換又は置換 C_{1-6} -アルキル、非置換又は置換 C_{6-10} -アリール、基- $NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-C_{1-6}$ -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{2-6} -アルケニル又は $-O-C_{3-7}$ -シクロアルキルを表わし、かつ

R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なり、水素、非置換又は置換 C_{1-6} -アルキル又は置換又は非置換 C_{6-10} -アリールを表わし、かつ

— $C \equiv C$ — は二重結合又は単結合を表わす]の化合物及びその異性体及び生理学的に認容性の塩に関する。

アルキル基とはそれぞれ直鎖又は分枝鎖のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル又はヘキシルを表わす。アルキル基の置換基としては C_{1-6} -アルコキシ又はハロゲンを挙げることができる。

ハロゲン化アルキル基が存在する場合、これは1個又は複数個でハロゲン化又は過ハロゲン化されていてよい。

ハロゲンとは、それぞれフッ素、塩素、臭素及びヨ素である。

アリールとしては例えばナフチル及び有利にフェニル基を挙げることができる。この置換基としては例えば C_{1-6} -アルコキシ又はハロゲンを挙げるができる。

シクロアルキル基としては、それぞれシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルであり、特に C_{3-5} -シクロアルキルである。

アルケニル基は直鎖又は分枝鎖であってよい。例えば次のものを挙げるができる：1-プロペニル、2-プロペニル、3-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、メタリル、ビニル。

アルカノイル基としては直鎖又は分枝鎖の脂肪族カ

ルボン酸基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイル、イソプロ

ビルカルボニル、カプロイル、バレロイル、トリメチルアセチルなど。

生理学的に認容性の塩は無機及び有機の酸から誘導される。好適であるのは無機酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸であるか、又は有機酸、例えば脂肪酸又は芳香族モノ又はジカルボン酸、例えばギ酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、蓚酸、グリオキシル酸又はスルホン酸、例えば C_{1-4} -アルカンスルホン酸例えばメタンスルホン酸又は場合によりハロゲン又は C_{1-4} -アルキル置換されたベンゼンスルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸である。

一般式Iの化合物は全ての互変異性体、Z-又はE-異性体、又はキラル中心が存在する場合ジアステレオマー及びその混合物及びラセミ体及びエナンチオマーをも包含する。

式中の R^1 がアミノ基又はニトロ基を表わし、かつ R^2 が水素を表わす一般式Iの化合物が有利である。

一般式Iの化合物及びその生理学的に認容性の塩は、そのAMPM-レセプター-の非拮抗的抑制のために薬剤として使用可能である。その作用特性により本発明の化合物は、例えばグルタメート又はアスパルテートのような興奮性アミノ酸の機能亢進により惹起する疾患の治療のために好適である。新規化合物は非拮抗

的アンタゴニストとして興奮性アミノ酸に作用するので、この化合物は特に興奮性アミノ酸のレセプター、特にAMPA-レセプターを介して影響される疾患の治療のために好適である。

一般式Iの化合物の薬理学的な効果は次に記載するテストにより測定された：
体重18～22gの雄のNMR Iマウスを制御条件下に（6：00～18：00時、明／暗のリズム、飼料及び水への自由な接近）保持し、グループへの分類を無作為に実施した。このグループは動物5～16匹からなる。動物の観察は8：00～13：00時に実施した。

AMPAを自由に運動可能なマウスの左心室に注射した。アプリーケーターは、注入の深さを3.2mmに限定するステンレス鋼からなる装置を備えるカニューレからなった。このアプリーケーターを注射ポンプに接続した。注射針をモンテム

ロ及びデケロウ (Montemurro and Duke) の座標により頭蓋骨の表面に垂直に導入した。この動物を間代性もしくは強直性痙攣の出現まで、180秒まで観察した。5秒より長く続く間代性の動きを痙攣として数える。間代性痙攣の開始を痙攣閾の測定のための最終点として使用する。痙攣閾を50%引き上げるもしくは引き下げるために必要な投与量 (THRD₅₀) を4~5回の実験で測定した。THRD₅₀及び信頼限界を回帰分析で測定した。

この実験の結果は、一般式I及びその酸付加塩がAMPA-レセプターの機能障害に影響を与えることを示す。従って、これらの化合物はAMPA-レセプター複合体の機能の変化により惹起する疾患の対症療法及び予防療法のための薬剤の製造のために好適である。本発明による化合物での治療は疾患のために生じる細胞障害及び機能障害を阻止し、もしくは遅延させ、かつこれにより生じた症状を緩和する。

本発明により、該化合物をAMPA-レセプターの過剰刺激により惹起する神経医学的及び精神医学的障害の治療に使用することができる。機能的及び予防的に処置することのできる神経医学的疾患に属するのは、例えば神経退行性の障害、例えばパーキンソン病、アルツハイマー病、ハンティングトン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症及びオリープ橋小脳皮質の退行である。本発明により、該化合物を卒中発作、酸素不足、無酸素症及び低血糖症による、後虚血性細胞破壊、脳外傷による細胞破壊の治療のために、及び老人性痴呆、エイズ性痴呆、HIV感染と関連する神経医学的症状、多視覚性痴呆並びに癲癇及び筋内痙攣の治療に使用することができる。精神医学的疾患には、不安状態、精神分裂病、偏頭痛、疼痛状態が属し、かつ睡眠障害及びアルコール禁断、コカイン禁断、ベンゾジアゼピン禁断又はアヘン剤禁断のような薬剤誤用による禁断症状の治療が属する。更に、該化合物は例えばベンゾ

ジアゼピン、バルビツレート及びモルフィンのような鎮静剤での長期治療の際に耐性が生じることを予防するために使用することもできる。更に、該化合物を局麻剤 (麻酔)、鎮痛剤又は制吐剤としても使用することができる。

本発明による化合物を薬剤として使用するためには、これを医薬調剤の形にするが、これは作用物質の他に経腸及び非経腸投与に好適な有機又は無機の調剤用不活性担体、例えば水、ゼラチン、アラビアゴム、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物油、ポリアルキレングリコール等を含有する。医薬調剤形は固体の形、例えば錠剤、糖衣錠、坐剤、カプセルの形で、又は液体の形で、例えば溶液、懸濁剤又はエマルションとして存在してよい。場合により、この医薬調剤は更に助剤、例えば保存剤、安定化剤、湿潤剤又は乳化剤、浸透圧を変化させるための塩又は緩衝剤を含有してよい。

非経口適用のためには特に注射用溶液又は懸濁液、特に活性化化合物のポリヒドロキシエトキシ化ヒマシ油中の水性溶液が好適である。

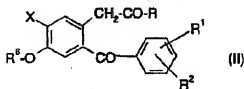
担体システムとしては、界面活性助剤、例えば胆汁酸の塩又は動物性又は植物性リン脂質も、又はその混合物も、リボソーム又はその成分も使用することができる。

経口適用のために特にタルク及び／又は炭化水素担

体又は結合剤、例えばラクトース、トウモロコシデンプン又はジャガイモデンプンを有する錠剤、糖衣錠又はカプセルが好適である。投与は液体形で、例えばジュースとして、場合により甘味剤を添加して、実施することもできる。作用物質の投与量は投与方法、患者の年齢及び体重、処置すべき疾患の種類及び程度及び類似のファクターによりそれぞれ変化させる。1日あたりの投与量は0.5～1000mg、有利に50～200mgであり、この際この投与量は一回で投与すべき単独投与量として、又は2以上に分割した一日用量で投与することもできる。

本発明の化合物の製造は例えば、

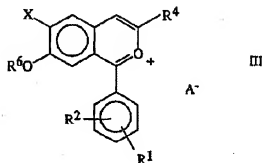
a) 一般式 I I



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 及びXは前記のものを表わし、Rはヒドロキシ又は C_{1-6}

ーアルキルである]の化合物を $H_2N-NH-R^3$ で環化するか、又は

b) 一般式 I I I



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 及び X は前記のものを表わし、 A^- は有機塩基のアニオンを表わす]の化合物を H_2N-NHR^3 と反応させ、かつ所望の場合は引き続きニトロ基及び／又は3,4-二重結合を還元しかつ／又は一般式 I の化合物を還元、脱ハロゲン化、アシル化、アルキル化、ヒドロキシル化、ハロゲン化、カルバモイル基又はエステル基の導入により、他の一般式 I の化合物に変換し、異性体を分離し、又は塩を形成する、ことにより実施することができる。

工程 a) による式 I の化合物の製造は式 I I のジケトンとヒドラジン水和物又は相応するヒドラジン誘導体との、極性溶剤、例えばアルコール又は塩化メチレン中での1工程での、又はヒドラジンの単離なしでの有利には高めた温度での反応により行なわれる。

工程 b) によるアニオンとしてはハロゲンイド、例えばクロリド、ブロミド、ヨージド、テトラフルオロボレート、テトラクロロフェレート、ヘキサクロロスタ

ネート、スルフヒドレート、ホスフェート及びベルクロレートが好適である。本発明による化合物は有利に2-ベンゾピリリウム-ベルクロレートとヒドラジン水和物又はヒドラジン誘導体とを極性溶剤、例えばアルコール又はジメチルホルムアミド中で、室温又は高めた温度で反応させることにより得られる。

ニトロ基の還元は極性溶剤中で室温又は高めた温度で実施される。還元のための触媒としては金属、例えばラネーニッケル又は貴金属触媒、例えばパラジウム

又は白金、場合により担体上、であるのが好適である。水素の代わりに例えば亜酸アンモニウム又はヒドラジンを公知法で使用することができる。還元剤、例えば塩化錫 (I I) 又は塩化チタン (I I I) も水素化金属錯体同様に、場合により重金属塩の存在で使用することができる。還元剤としては鉄も使用することができる。次いで、反応は酸、例えば酢酸又は塩化アンモニウムの存在下に、場合により溶剤、例えば水又はメタノールの添加下を実施される。還元のためにラネーニッケルを使用する場合、一般に置換基 X の脱ハロゲン化は生じない。脱ハロゲン化及びニトロ基の還元が同時に所望である場合、貴金属触媒、例えばパラジウム又は白金及び酸結合剤、例えば炭酸カリウムを使用することが有利である。水素供給源としては、水素ガス又は例えばヒドラジン水和物を使用することができる。後者の場合は、反応を高めた温度で実施するの

が有利である。

アシル化は、溶剤の存在下又は不存在下に、室温又は高めた温度で常用のアシル化剤を用いて、実施することができる。アシル化剤としては無水物又は酸ハロゲン化物が好適である。無水物としては、混合又は対称的な無水物も使用することができる。カルバモイル誘導体は有利に相当するイソシアネートでアシル化することにより得られる。クロルギ酸エステル、例えばクロルギ酸フェニルエステルでアシル化を実施する場合、引き続き第1及び第2有機アミン、例えばメチルアミンとの反応により相応するカルバモイル化合物を得るか、もしくは触媒量の NaCN の存在下に、アルコール、例えばメタノール、エタノールとの反応により、又はエステル交換のために所望のアルコールの存在下にチタンテトライソプロピレートとの反応により、相応するエステル基を導入することができる。

アミノ基のアルキル化が所望の場合、常法により例えばアルキルハロゲン化合物で—又はミツノブの変法により、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸エステルの存在下にアルコールと反応させることによりアルキル化するか、又はこのアミンにアルデヒド又はケトンでの、場合により2つの異なるカルボニル化合物で順次に行なう（この際には混合誘導体が得られる）還元のアミノ化を実施する [文献、例えば Verardo et al. *Synthesis* (1993), 121; *Synthesis* (1991), 44

7;Kawaguchi,Synthesis(1985),701;Micovic et al.Synthesis(1991),1043]。

アミノ基のアシル化は常法で例えば酸ハロゲン化物又は酸無水物で場合により塩基、例えばジメチルアミノピリジンの存在下に、溶剤、例えば塩化メチレン、テトラヒドロフラン又はピリジン中で実施するか、又はショットテン-バウマン-変法 (Schotten-Baumann-Variante) により水溶液中で僅かにアルカリ性のpH値で水酢酸中の無水物と反応させることにより実施する。

アミノ基を介してハロゲン、塩素、臭素又は沃素を導入することは例えばゼンドマイヤーによっても実施することができ、この際亜硝酸塩で中間的に形成したジアゾニウム塩を塩化銅(I)又は臭化銅(I)と、相当する酸、例えば塩酸又は臭化水素酸の存在で、又はヨウ化カリウムと反応させる。

ジアゾニウム塩の代わりに場合によりトリアゼンを使用することもできる。有機亜硝酸エステルを使用する場合、ハロゲンを、例えばヨウ化メチレン又はテトラプロモメタンの添加により、溶剤例えばジメチルホルムアミド中で実施することができる。アミノ基の除去はテトラヒドロフラン中で有機亜硝酸エステルで、又はジアゾ化及び例えば亜硝酸での、場合により銅(I)酸化物の添加下に、ジアゾニウム塩の還元的煮沸により遂行される。フッ素の導入は例えば、ジアゾニ

ウムテトラフルオロボレートのバルツ・シーマン (Balz Schiemann) 反応により、又はHF x ピリジンの存在下でのジアゾ化によりかつ引き続き煮沸、場合によりフッ素イオン供給源、例えばテトラブチルアンモニウムフルオリドの存在下での煮沸により実施する (J.Fluor.Chem.76,1996,59-62)。

アミノ基のヒドロキシ基による変換は文献公知の方法により、有利にはトリアゼン中で実施することによりかつ引き続き強酸性イオン交換体での処理により行なう (Tetr.Letters 1990,4409E,J.-R.Barrio et al.J.Chem.Soc.Chem.Comm.,443(1983)による)。

異性体混合物を、例えば結晶化、クロマトグラフィー又は塩形成のような常法によりエナンチオマー又はE/Z-異性体で分離することができる。

塩の製造は常法で、式Iの化合物の溶液を当量又は過剰量の、場合により溶液

の形の、酸と混合し、かつ沈殿を分離するか又は常法でこの溶液を後処理することにより、行なわれる。

出発物質の製造が記載されていない場合、この化合物は公知であるか又は公知化合物と同様に製造される。式Iの新規化合物は薬理学的に活性な化合物の製造のための中間生成物としても好適である。

次に、実施例につき本発明による化合物の製造を詳細に説明する：

実施例1

1 - (4 - アミノフェニル) - 8 - メトキシ - 4,5 - ジヒドロ - 3H - 2,3 - ベンゾジアゼピン - 4 - オン

工程A

無水THF中の粉末塩化カルシウム8.30g (75.0ミリモル)の懸濁液に0℃でホウ水素化ナトリウム5.0g (130.0ミリモル)を添加し、30分間攪拌した後、THF 75ml中の3-ブロモ-4-メトキシフェニル酢酸メチルエステル10.75g (39.35ミリモル) (O.N.Tolkachev等,Zh.Obshch. Khim.31(1961),1540,-1545)の溶液を滴加する。引き続き、この混合物を0℃で1時間、次いで室温で20時間攪拌し、新たに0℃に冷却する。水100ml及び1nHCl 100mlを添加し、かつTHFを蒸発させる。残った残分を酢酸エステルで抽出し、かつ有機相を水で洗浄し、乾燥しかつ濃縮する。

2 - (3-ブロモ-4-メトキシフェニル) - エタノール9.10g (100%)が粗生成物として得られ、これをこの形で次の工程で処理する。

工程B

無水ベンゼン(96ml)中の、2 - (3-ブロモ-4-メトキシフェニル) - エタノール7.50g (32.4ミリモル)、4-ニトロベンズアルデヒド4.90g (32.4ミリモル)及び新たに溶融した塩化亜鉛4.39g (32.4ミリモル)の懸濁液に

、乾燥塩化水素ガスを5時間通気する。引き続き、この反応混合物を酢酸エステルで希釈し、かつ水で中性まで洗浄する。乾燥及び濃縮後、固体残分を酢酸エス

テル(25 ml) から再結晶する。6-ブromo-7-メトキシ-1-(4-ニトロフェニル)-イソクロマン 7.91 g (67%)、融点144~147℃が得られる。

工程C

工程Bからの化合物 5.46 g (15.0ミリモル) をアセトン(110 ml) 中でジョーンズ試薬 22.5 ml と共に一夜攪拌する。析出した塩を濾過し、アセトンで後洗浄する。次いで、この塩をイソプロパノール 4 ml と 30 分間攪拌し、かつ新たに濾別する。合した有機濾液を濃縮する。引き続き、残分を酢酸エステル中に溶かし、水で中性まで洗浄し、かつ有機相を乾燥し、かつ濃縮する。結晶質残分を酢酸(12 ml) から再結晶する。融点189~192℃の5-ブromo-4-メトキシ-2-(4-ニトロベンゾイル)-フェニル酢酸 4.30 g (73%) が得られる。

工程D

工程Cからの物質 3.94 g (10.0ミリモル) をエタノール 75 ml 中に溶かす。98%ヒドラジン水和物 1.50 ml (3.0ミリモル) の添加後、この混合物を5時間沸騰加熱する。冷却後、この溶液を 1 N HCl 20 ml で酸性とし、かつ真空中で濃縮する

。この残分を水 8 ml 中に懸濁させ、かつ結晶質ヒドラゾン水を水で洗浄し、真空中で乾燥する。

引き続き、このヒドラゾンを乾燥塩化メチレン中に懸濁させ、かつ塩化メチレン 30 ml 中の N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 2.06 g (10.0ミリモル) の溶液を添加し、かつ 16~20 時間攪拌する。この生成物を吸引濾過し、次いでエタノール(24 ml) と共に 10~15 分間沸騰加熱し、新たに濾過する。融点245~256℃の7-ブromo-8-メトキシ-1-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-4-オン 2.56 g (66%) が得られる。

同様にして次の化合物が得られる:

7-ブromo-8-メトキシ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベ

ンゾジアゼピン-4-オン

工程E

前記化合物1.10 g (2.82ミリモル) を塩化メチレン40 ml 及びメタノール50 ml 中に溶かし、かつ炭酸カリウム0.39 g (2.82ミリモル) 及び10%パラジウム/活性炭0.20 g の添加により水素化する。引き続き触媒を吸引濾過し、濾液を濃縮する。残分をクロロホルム中に溶かし、水で複数回洗浄する。繰り返し濃縮を実施した後、この生成物をエタノールと共に沸騰加熱し、濾過する。1-(4-アミ

ノフェニル)-8-メトキシ-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-4-オン、融点167~170℃、0.62 g (78%) が得られる。

同様にして相応する7-ブromo-化合物から8-メトキシ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-4-オンが製造される。

実施例2

1-(4-アミノフェニル)-7-クロロ-8-メトキシ-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-4-オン

工程A

無水ベンゼン(200 ml)中の、2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-エタノール15.70 g (72.0ミリモル) (L.S.Fosdick等, J. Am. Chem. Soc. 68(1946), 840-843)、ニトロベンズアルデヒド10.23 g (72.0ミリモル) 及び新たに溶融した塩化亜鉛9.18 g (72ミリモル) の懸濁液中に、乾燥塩化水素ガスを7時間通気する。引き続き、この反応混合物を酢酸エステルで希釈し、かつ水で中性まで洗浄し、乾燥しかつ濃縮する。残分を酢酸エステル(60 ml)から再結晶する。6-クロロ-7-メトキシ-1-(4-ニトロフェニル)-イソクロマン10.4 g (45%)、融点150~153℃が得られる。

工程B

前工程からの物質10.23 g (32.0ミリモル) をジョーンズ試薬55 ml

と混合する。実施例1の工程Cと同様に処理し、得られた粗生成物を酢酸から再結晶する。融点185~188℃の5-クロロ-4-メトキシ-2-(4-ニトロベンズイル)-フェニル酢酸7.28g(68%)が得られる。

工程C

前工程からの化合物5.32g(16.0ミリモル)をエタノール120ml中で98%ヒドラジン水和物2.40ml(50ミリモル)と混合し、かつ5時間沸騰加熱する。引き続き、実施例1の工程Dと同様に処理する。この粗生成物を多数回エタノール中で加熱することにより精製する。融点258~262℃の7-クロロ-8-メトキシ-1-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-4-オン3.48g(63%)が得られる。

工程D

前工程の化合物0.48g(1.4ミリモル)をDMF10ml及びメタノール10ml中に溶かし、かつRa/Ni触媒の存在下に98%ヒドラジン水和物0.27ml(5.5ミリモル)を添加する。その後、この混合物を2時間攪拌する。触媒から吸引濾過し、かつこの濾液を真空中で濃縮する。この残分を水中に懸濁させ、かつ生成物を濾過する。融点234~236℃の1-(4-アミノフェニル)-7-クロロ-8-

メトキシ-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-4-オン0.31g(70%)が得られる。

実施例3

1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-5H-2,3-ベンゾジアゼピン

工程A

無水ベンゼン166ml中の、1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-プロパン-2-オール32.46g(132.4ミリモル)及び4-ニトロベンズアルデヒド20.01g(132.4ミリモル)の溶液に新たに溶解した塩化亜鉛18.04g(132.4ミリモル)を添加し、引き続きの乾燥塩化水素ガスを3時間通気する。次いで、この反応混合物を1時間沸騰加熱し、水150ml

で希釈する。この有機相を分離し、順次水（ $2 \times 50 \text{ ml}$ ）、20%亜硫酸水素ナトリウム溶液（ 100 ml ）、8%重炭酸ナトリウム溶液（ 50 ml ）及び水（ $2 \times 50 \text{ ml}$ ）で洗浄し、乾燥する。濃縮後、高粘度の油状物質が得られ、これを熱エタノール（ 450 ml ）で処理する際に結晶質6-ブプロモ-3-メチル-7-メトキシ-1-（4-ニトロフェニル）-イソクロマンが生じる：20・39 g（41%）、融点 $128 \sim 129^\circ \text{C}$ 。

工程B

アセトン 250 ml 中の工程Aからの化合物20・

39 g（53・9ミリモル）の溶液に、 20°C で約20分間かけてジョーンズ試薬 $70 \cdot 78 \text{ ml}$ （ $188 \cdot 6$ ミリモル）を滴加する。次いで、反応混合物を更に4時間攪拌し、引き続き水（ 750 ml ）を添加する。析出した物質を吸引濾過し、水で洗浄する。得られた粗生成物（ $20 \cdot 32 \text{ g}$ ）を酢酸エステル（ 203 ml ）中に溶かし、かつ70%ペルクロール酸 $4 \cdot 9 \text{ ml}$ （ $56 \cdot 3$ ミリモル）と混合する。この溶液を数分間沸騰加熱し、この際結晶が析出し始める。融点 $252 \sim 253^\circ \text{C}$ （分解）の6-ブプロモ-3-メチル-7-メトキシ-1-（4-ニトロフェニル）-2-ベンゾピリリウムペルクロレート $11 \cdot 26 \text{ g}$ （44%）が得られる。

工程C

工程Bからの2-ベンゾピリリウム塩 $4 \cdot 08 \text{ g}$ （ $8 \cdot 59$ ミリモル）をDMF（ 20 ml ）中に溶かし、かつ98%ヒドラジン水和物 $1 \cdot 29 \text{ ml}$ （ $25 \cdot 7$ ミリモル）を添加する。攪拌後 25°C で15分間攪拌した後、生成物を水 80 ml で沈殿させる。吸引濾過及び水での洗浄の後、7-ブプロモ-8-メトキシ-4-メチル-1-（4-ニトロフェニル）-5H-2,3-ベンゾジアゼピン $3 \cdot 32 \text{ g}$ が粗生成物として、融点 $218 \sim 221^\circ \text{C}$ （分解）で、得られる。エタノール 15 ml から一回再結晶した後、融点 $234 \sim 236^\circ \text{C}$ （分解）の黄色結晶の形で生成物 $2 \cdot 96 \text{ g}$ （

89%）が得られる。

基本的に同様にして、相応する工程A-Cにより次の化合物が製造される：

7-ブロモ-8-メトキシ-4-メチル-1-フェニル-5H-2,3-ベンゾ
ジアゼピン

工程D

前記工程Cからのベンゾジアゼピン誘導体0.50g (1.28ミリモル)をメ
チルセロソルブ (50ml) 中に懸濁させる。乾燥炭酸カリウム0.27g (1.
89ミリモル)、炭素上のパラジウム (10%) 0.50g及びヒドラジン水和
物 (98%) 0.2mlの添加後、この混合物を100℃で1時間搅拌する。固
体物質を吸引濾過し、濾液を濃縮する。油状残分を水で結晶にする。粗生成物を
エタノール (3.5ml) から再結晶すると、融点136~138℃のほぼ白色
の結晶の形で表題化合物0.21g (59%) が得られる。

同様にして、次の化合物が製造される：

相応する7-ブロモ化合物から8-メトキシ-4-メチル-1-フェニル-
5H-2,3-ベンゾジアゼピン。

実施例4

3-アセチル-1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-4,
5-ジヒドロ-2,3-ベンゾジアゼピン

工程A

メタノール60ml中の7-ブロモ-4-メチル-8-メトキシ-1-(4-
ニトロフェニル)-5H-2,3-ベンゾジアゼピン (実施例3、工程C) 1.4
g (3.6ミリモル)の懸濁液に、最初に濃塩酸3.5ml (43.2ミリモル)
を添加し、引き続き約10分間かけてホウ水素化ナトリウム1.80g (47.5
ミリモル)を少量宛添加する。この懸濁液を1時間更に搅拌し、次いで水 (60
ml) で希釈する。結晶質物質を吸引濾過し、50%水性メタノールで (3×5
0ml) 洗浄する。粗生成物として得られた7-ブロモ-4-メチル-8-メト
キシ-1-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジ
アゼピンを熱エタノール8ml中に懸濁させることにより精製する。吸引濾過す
ることにより融点172~174℃のレモンイエローの結晶1.23g (88%)

) が得られる。

同様にして、次の化合物が製造される：

7-ブロモ-4-メチル-8-メトキシ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-3
H-2,3-ベンゾジアゼピン

工程B

前記工程Aからのジヒドロ化合物0.60 g (1.5ミリモル) を無水酢酸3 ml中に溶かす。25℃で1時間の反応時間の後に、該溶液を水15 mlと共に攪

拌し、析出した結晶を吸引濾過し、水で洗浄する(4×5 ml)。粗生成物として単離された3-アセチル-7-ブロモ-4-メチル-8-メトキシ-1-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロ-3 H-2,3-ベンゾジアゼピンをエタノール(32 ml)から再結晶することにより、融点194~196℃の黄色結晶の形で純粋な生成物0.56 g (86%) が得られる。

同様にして次の化合物が製造される：

3-アセチル-7-ブロモ-4-メチル-8-メトキシ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-3 H-2,3-ベンゾジアゼピン

工程C

前記工程Bからのアセチル誘導体0.54 g (1.2ミリモル) を、実施例3、工程Dにより還元する。表題化合物0.36 gが粗生成物として得られる。更なる精製は溶離剤クロロホルム：メタノール=95：5を用いて、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより実施する。この生成物をエタノール12 mlから再結晶することにより、融点237~238℃の黄色結晶として表題化合物0.16 g (67%) が得られる。

基本的には同様な方法で対応する7-ブロモ化合物から次の化合物が製造される：

3-メトキシカルボニル-1-(4-アミノフェニル)
-4-メチル-8-メトキシ-4,5-ジヒドロ-3 H-2,3-ベンゾジアゼピン

3-アセチル-4-メチル-8-メトキシ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-
3H-2,3-ベンゾジアゼピン

実施例5

1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-3-メチルカルバモイル-8-メ
トキシ-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

工程A

7-ブロモ-4-メチル-8-メトキシ-1-(4-ニトロフェニル)-4,5-
ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン (実施例4、工程A) 0.60 g (
1.5ミリモル) を乾燥塩化メチレン 12 ml 中に溶かし、メチルイソシアネー
ト 0.64 ml (10.5ミリモル) と混合する。25℃で9日間の反応時間の後
、この溶液を濃縮し、かつ残分をエタノール (10 ml) から再結晶する。7-
ブロモ-4-メチル-3-メチルカルバモイル-8-メトキシ-1-(4-ニトロ
フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン 0.56 g (8
3%) が融点 224~226℃の黄色結晶の形で得られる。

同様にして次の化合物が製造される：

7-ブロモ-4-メチル-3-メチルカルバモイル-8-メトキシ-1-フェニ
ル-4,5-ジヒドロ-3

H-2,3-ベンゾジアゼピン

工程B

前記工程Aからのニトロ化合物 0.54 g (1.2ミリモル) を実施例3、工程
Dと同様にして還元する。

粗生成物として表題化合物 0.32 g が得られ、これをカラムクロマトグラフィ
ーにより更に精製する (シリカゲル、溶離剤酢酸エステル：ベンゼン=4：1)
。このフラクションを濃縮した後、この生成物を酢酸エステルから再結晶し、融
点 190~191℃の純粋な表題化合物 0.20 g (49%) が得られる。

同様にして次の化合物が製造される：

8-メトキシ-4-メチル-3-メチルカルバモイル-1-フェニル-4,5-
ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

実施例 6

1-(4-アミノフェニル)-7-クロロ-4-メチル-8-メトキシ-5H-
-2,3-ベンゾジアゼピン

工程A

乾燥ベンゼン106ml中の1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-
-ヒドロキシプロパン21.16g(105.4ミリモル)の溶液に4-ニトロ
ベンズアルデヒド15.93g(105.4ミリモル)及び新たに溶融した塩化
亜鉛14.36g(105.4ミリモル)を添加し、かつ乾燥塩化水素ガスを3
時間通

気する。引き続きこの混合物を30分間沸騰加熱する。後処理は実施例3、工程
Aに記載されている方法により実施する。得られた6-クロロ-3-メチル-7-
-メトキシ-1-(4-ニトロフェニル)-イソクロマンが最初に油状の粗生成
物として単離される、しかしこれは熱エタノール370mlでの処理の際に結晶
化する:15.79g(50%、融点118~120℃)。

工程B

前記工程Aからのイソクロマン-誘導体16.75g(50.1ミリモル)を実
施例3の工程Bの方法によりジョーンズにより酸化する。熱酢酸エステル165
ml中の粗生成物を70%過塩素酸4.56ml(52.47ミリモル)で処理し
、粗6-クロロ-3-メチル-7-メトキシ-1-(4-ニトロフェニル)-2-
-ベンゾピリウムペルクロレート12.09gが得られ、これを熱水酢酸(6
0ml)中で懸濁させることにより融点244~246℃の純粋な生成物の黄色
結晶10.25g(48%)が得られる。

工程C

イソプロパノール103ml中の前記工程Bのペルクロレート塩10.15g
(23.8ミリモル)の懸濁液に、ヒドラジン水和物2.74ml(54.7ミリ
モル)を添加する。反応混合物を30分間沸騰加熱し、冷却後沈殿した生成物を
吸引濾過し、これをイソプロ

パノールで洗浄する。得られた粗7-クロロ-4-メチル-8-メトキシ-1-(4-ニトロフェニル)-5H-2,3-ベンゾジアゼピン(6.13 g)を沸騰水60 ml中で攪拌することにより更に精製する。融点234~236℃の黄色結晶4.71 g(58%)が得られる。

工程D

メタノール24 ml中の工程Cからのベンゾジアゼピン0.24 g(0.7ミリモル)の懸濁液に、Ra/Ni触媒及び98%ヒドラジン水和物0.075 ml(1.54ミリモル)を混合する。引き続きこの混合物を1時間、後攪拌するが、その際激しい水素発生が生じる。触媒を吸引濾過し、濾液を濃縮する。生じた油状物質を水と擦ることにより結晶化する。エタノール(4 ml)から再結晶した後、融点198~200℃の表題化合物0.16 g(73%)が得られる。

実施例7

3-シクロプロピルカルボニル-1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

工程A

7-プロモ-1-(4-ニトロフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-5H-2,3-ベンゾジアゼピン(実施例3、工程C)0.5 gをベンゼン15 ml中に懸濁させ、炭酸カリウム0.53 g及びシクロ

ロピルカルボン酸クロリド0.17 mlを添加し、かつ引き続き5時間還流下に加熱する。引き続き、この混合物を水と共に攪拌し、有機相を分離し、順次炭酸ナトリウム溶液及び水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、かつ濃縮する。残分をエタノール中で十分に攪拌することにより精製し、融点231~233℃の表題化合物の7-プロモ-3-シクロプロピルカルボニル-1-(4-ニトロフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン0.38 gが得られる。

工程B

工程Aからのニトロ化合物0.38 mg(0.83ミリモル)を実施例2、工程Dにより還元する。融点224~226℃の1-(4-アミノフェニル)-7-

ブromo-3-シクロプロピルカルボニル-4-メチル-8-メトキシ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン0.31g (87%) が得られる。

工程C

工程Bからのアミノフェニル化合物0.31g (0.73ミリモル) をメタノール50ml中に溶かし、炭素上のパラジウム(10%) 0.31g及び炭酸カリウム0.20g (1.45ミリモル) を添加した後、3日間接触水素化を実施する。触媒の吸引濾過後、濃縮し、残分を水と擦る。得られた粗生成物をシリカゲル上溶離剤として酢酸エステル：ベンゼン=1：1で精

製する。融点214～216℃の表題化合物0.14gが得られる。

同様にして、次の化合物が製造される：

3-アセチル-1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

3-n-プロピオニル-1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-8-メトキシ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

3-アセチル-8-メトキシ-4-メチル-1-フェニル-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

3-シクロプロピルカルボニル-8-メトキシ-4-メチル-1-フェニル-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

実施例8

1-(4-アミノフェニル)-8-メトキシ-4-メチル-3-プロピオニル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

工程A

7-ブromo-8-メトキシ-4-メチル-1-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン(実施例4、工程A) 0.67g (1.7ミリモル) をプロピオン酸無水物3.35ml中に懸濁させ、室温で3時間攪拌する。この混合物を水で希釈し、かつ生成物を濾過する。この粗生成物

を水で洗浄し、乾燥し、カラムクロマトグラフィーで精製する(シリカゲル、溶

離剤ベンゼン：酢酸エステル＝4：0.2）。7-ブromo-8-メトキシ-4-メチル-1-(4-ニトロフェニル)-3-プロピオニル-3H-2,3-ベンゾジアゼピン0.53 g (70%) が粘性油状物質として得られる。

工程B

工程Aからのプロピオニル誘導体0.53 g (1.18ミリモル) を実施例3、工程Dにより還元する。粗生成物として表題化合物0.35 g が得られ、この粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより更に精製する(シリカゲル、溶離剤酢酸エステル：ベンゼン＝4：1)。この生成物をエタノールから再結晶することにより、融点166～168℃の純粋な表題化合物0.14 g (35%) が得られる。

実施例9

1-(4-アミノフェニル)-3-シクロプロピルカルボニル-8-メトキシ-4-メチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

工程A

7-ブromo-8-メトキシ-4-メチル-1-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン(実施例4、工程A) 0.69 g (1.77ミリモル) を塩化メチレン(15 ml) 中でトリエチルアミン0.29 ml (2.1ミリモル) の

存在下に、シクロプロパン酸クロリド0.19 ml (2.1ミリモル) で、室温で1.5時間アシル化する。濃縮及び水での懸濁化の後、粗生成物0.78 g が得られ、これを熱エタノール中に懸濁させることにより精製する。融点194～196℃の7-ブromo-3-シクロプロピルカルボニル-8-メトキシ-4-メチル-1-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン0.75 g (93%) が得られる。

工程B

還元及び脱ハロゲンは、実施例3による工程3からの化合物0.73 g (1.59ミリモル) から実施され、表題化合物0.51 g が粗生成物として得られる。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤酢酸エステル：ベンゼン＝4：

1) の後、生成物を酢酸エステルから再結晶すると、融点93～95℃の表題化合物0.36g (65%) が得られる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D243/02 A61K31/55		B. International Application No. PCT/DE 97/00225
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Relevant to claim No.
X	EP 0 512 419 A (EGIS GYOGYSZERGYAR) 11 November 1992 see page 5, compound IV	1,4
Y	GB 2 034 706 A (EGYT GYOGYSZERVEGESZETI GYAR) 11 June 1980 see the whole document	1-4
Y	US 4 423 044 A (EGYT GYOGYSZERVEGESZETI GYAR) 27 December 1983 see the whole document	1-4
Y	GB 2 162 184 A (EGYT GYOGYSZERGYAR) 29 January 1986 see the whole document	1-4
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may have doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or greater date and set in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document number of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 July 1997		Date of mailing of the international search report 11.07.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 518, Mannheim 2 NL - 6800 HV Nijmegen Tel.: (+31-70) 346-3040, Fax: 31 631 500 01, Fax: (+31-70) 346-3018		Authorized officer Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		b. International Application No. PCT/DE 97/30225
Category	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim: No.
Y	EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 294, 1995, AMSTERDAM NL, pages 411-22, XP002034232 G. DE SARRO ET AL.: "GYKI 52466 and related 2,3-benzodiazepines as anticonvulsant agents in DBA/2 mice" see the whole document -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/DE 97/00225

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 512419 A	11-11-92	AT 115571 T	15-12-94
		CN 1067652 A	05-01-93
		DE 59260899 D	26-01-95
		DE 59260899 T	18-05-95
		GB 2255338 A, B	04-11-92
		JP 6056930 A	01-03-94
		RU 2065852 C	27-08-96
GB 2634786 A	11-06-80	US 5288863 A	22-02-94
		AT 373589 B	10-02-84
		AU 532079 B	15-09-83
		BE 879404 A	15-04-80
		BG 60270 B	31-03-94
		CA 1125749 A	15-06-82
		CH 643835 A	29-06-84
		CS 236456 B	15-05-85
		DE 2940483 A	30-04-80
		FR 2439189 A	16-05-80
		JP 1505220 C	13-07-89
		JP 55892377 A	12-07-80
		JP 63050354 B	07-10-88
		NL 7907692 A, B	22-04-80
US 4423844 A	27-12-83	SE 439919 B	08-07-85
		SE 7908481 A	20-04-80
		SU 1402258 A	07-06-88
		US 4322346 A	30-03-82
		AT 383120 B	25-05-87
		AU 550388 B	20-03-86
		AU 8130082 A	16-09-82
		BE 892395 A	08-09-82
		CA 1178594 A	27-11-84
		CH 648553 A	29-03-85
		CS 224646 B	16-01-84
		DE 3209100 A	28-10-82
		FR 2501686 A	17-09-82
		GB 2097387 A, B	03-11-82
		JP 57159772 A	01-10-82
		NL 8201005 A	01-10-82
		SE 8201537 A	13-09-82

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/DE 97/00225

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4423944 A		SU 1151206 A	15-04-85
GB 2162184 A	29-01-86	AT 393123 B	26-08-91
		BE 902953 A	22-01-86
		CA 1277660 A	11-12-90
		CN 667090 A	15-09-88
		CS 251795 B	13-08-87
		DE 3527117 A	30-01-86
		FR 2568252 A	31-01-86
		JP 1729023 C	29-01-93
		JP 4013347 B	09-03-92
		JP 61043174 A	01-03-86
		NL 8502141 A	17-02-86
		SE 465777 B	28-10-91
		SE 8503613 A	28-01-86
		US 4614740 A	30-09-86

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

識別記号

F I

ターマード (参考)

A 61 K 31/551

A 61 K 31/55

601

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72)発明者 タマースィ ハーモリ

ハンガリー国 ブダペスト アムフィテア
ートルム オート 27

(72)発明者 イストヴァン タラナヴァ

ハンガリー国 ブダペスト クライクデュ
ヤールタウ オート 45 ツェ

(72)発明者 バール ベルジェニ

ハンガリー国 ブダペスト ブイヨヴサキ
ィ オート 12

(72)発明者 フェレンツ アンドラーシ

ハンガリー国 ブダペスト クートフェル
グュイ オート 69

(72)発明者 エメジェ チューズディ

ハンガリー国 ブダペスト ラハナァ デ
ャ オート 2/4

(72)発明者 マールタ サエローシュィ

ハンガリー国 ブダペスト カーボルナ
オート 3

(72)発明者 アンタル シマイ

ハンガリー国 ブダペスト バゴニュ オ
ート 30

(72)発明者 イストヴァン バラディ

ハンガリー国 ブダペスト ニューアパロ
タ オート 59

(72)発明者 カタリン ホルヴァート

ハンガリー国 ブダペスト ナディバーニ
ィアイ オート 54 ベー